

Johanna Palmio, Manu Jokela, Satu Sandell, Tiina Suominen, Sini Penttilä ja Bjarne Udd

## Distaaliset myopatiat – laajeneva kirjo erilaisia tauteja myös Suomessa

Harvinaisessa lihastautien alaryhmässä, distaalisissa myopatioissa, lihasheikkous painottuu raajojen kärkeisiin. Ensimmäinen aiheesta käsittelevä artikkeli julkaistiin Suomessa 23 vuotta sitten, kun Suomessa yleisin muoto, tibiaalinen lihasdystrofia, oli juuri kuvattu. Kuluneina vuosina tautiryhmä on huomattavasti laajentunut, ja uusia alamuotoja on löytynyt jo parikymmentä. Kaikkien näiden molekyyligeneettinen tausta ei ole vielä selvinnyt. Taudit etenevät kroonisesti ja kuuluvat määritelmällisesti lihasdystrofioihin. Taudin edetessä lihasheikkoutta voi vaihdellen esiintyä myös proksimaalisissa lihaksissa, ja lihasten magneettikuvauksessa näissä lihaksissa voidaan nähdä muutoksia. Nykyaikaisten molekyyligeneettisten ja muiden tutkimusmahdollisuuksien myötä myös Suomessa on tunnistettu useampia distaalisten myopatioiden alalajeja, joissa kliiniset oireet ja löydökset menevät usein päällekkäin. Yksittäisissä alatyypeissä on kuitenkin myös eroja, jotka voivat auttaa spesifiseen diagnoosiin pääsemisessä.

**D**istaaliset myopatiat ovat geneettisiä lihassairauksia, jotka aiheuttavat jalkaterien tai käsien ja sormilihasten heikkoutta. Niiden oirekuva muistuttaa huomattavasti yleisempää distaalista polyneuropatiaa, mutta polyneuropatioista poiketen myopatioissa tuntoaisti säilyy ja elektroneuromyografiassa (ENMG) havaitaan myopatiaan ja lihasbiopsiassa lihasdystrofiaan sopivia löydöksiä. Viime vuosina on Suomessakin tunnistettu useampia distaalisen myopatian alatyyppejä, joita voidaan luokitella esimerkiksi periytyvyyden, alkuiän, ja lihasbiopsian tai kuvantamislöydösten perusteella (**TAULUKKO 1**) (**KUVA 1**). Taudit periytyvät autosomissa vallitsevasti tai väistävasti. Ikä taudin oireiden alkaessa vaihtelee varhaisesta lapsuudesta myöhäiseen aikuisikään.

Pohjois-Englannissa tehdyssä selvityksessä distaalisen myopatian esiintyvyydeksi arvioitiin 0,33/100 000, mutta aiempina vuosina tautiryhmä on ollut alidiagnosoitu, joten distaalista myopatiaa diagnosoidaan edelleen suvuissa, joita on pitkään seurattu muulla diagnoosilla (1,2). Jotakin distaalisista lihastaukeista ei ole toistaiseksi tavattu Suomesta; toiset taas ovat Suomessa paljon tavallisempia kuin muualla.

Meillä tavallisin lihastauti on tibiaalinen lihasdystrofia (TMD, Udd myopathy), jota sairastavia on tunnistettu yli 500, mutta arvion mukaan todellinen potilasmäärä on noin 1000 (3). Ruotsalaiseen tautiperintöön kuuluva Wellerin tauti on melko tavallinen myös Suomessa (4).

Pelkän oirekuvan perusteella ei yleensä voida tehdä lihastaudin diagnoosia, vaan oireet edellyttävät neurologista jatkoselvittelyä keskus- tai yliopistollisessa sairaalassa (5). Lihastautiepäilyn perusselvittelyihin kuuluu plasman kreatiinikinaasi (P-CK), jonka pitoisuus kuitenkin distaalisissa myopatioissa on normaali tai vain vähän suurentunut. Poikkeuksen tästä tekee ANO5-geenivian aiheuttama distaalinen anoktaminopatia sekä distaalinen dysferlinopatia (Miyoshin myopatia), joissa P-CK-pitoisuus on tyypillisesti tuhansia U/l ja voi urheilusuorituksen jälkeen suurentua kymmeniin tuhansiin U/l. ENMG:ssä nähdään myopattisia muutoksia erityisesti distaalilihaksissa ja esimerkiksi TMD-taudissa niitä voi löytyä vain taudin kohdelihaksesta tibialis anteriorista. ENMG-muutokset saattavat olla joskus vaikeita tulkita, mutta kroonisen neurogeenisen tilan

**TAULUKKO 1.** Dominantit distaaliset myopatiat alkamisiän mukaan.

Dominantit aikuisena alkavat taudit	Geeni/proteiini	Yleisyys	Kliiniset piirteet
Welanderin distaalinen myopatia	<i>TIA1</i> /Nucleolysin TIA-1 isoform p40	Tavataan vain Suomessa ja Ruotsissa	Alkaa etusormen ekstensioheikkoutena
Tibiaalinen lihasdystrofia	<i>TTN</i> /titiini	Suomessa yleinen, yksittäisiä perheitä kuvattu muualla	Tibialis anterior -lihaksen surkastuu, riippunilkka
VCP distaalinen myopatia	<i>VCP</i> /transitional endoplasmic reticulum ATPase (TER ATPase)	Yksi perhe kuvattu Suomessa	Distaalinen muoto aiheuttaa riippunilkan. Tavallisemmin vaikea proksimaalinen tai skapuloperoneaalinen tauti.
Distaalinen myotiliniopatia	<i>MYOT</i> /myotiliini	Yleinen monissa maissa. Ei todettu Suomessa	Alaraajoista myöhään alkava myofibrillaarinen myopatia.
ZASPopatia	<i>LDB3</i> /LIM domain-binding protein 3	Eurooppalaista alkuperää olevissa potilaissa. Ei todettu Suomessa.	Alaraajoista myöhään alkava myofibrillaarinen myopatia.
Matrin-3 distaalinen myopatia (vocal cord and pharyngeal distal myopathy)	<i>MATR3</i> /matrin-3	Yksittäisiä perheitä kuvattu, mm. Saksassa. Ei todettu Suomessa.	Distaalinen heikkous voi muistuttaa Welanderin tautia, dysfonia ja nielemisvaikeus voi ilmetä vasta taudin edetessä.
Alfa-B-kristalliinin distaalinen myopatia	<i>CRYAB</i> / αB-kristalliini	Ei todettu Suomessa	Distaalisessa muodossa ei kardiomyopatiaa. Tavallisempi muoto proksimaalinen heikkous, kardiomyopatia ja kataraktat.
Desminopatia	<i>DES</i> /desmin	Suomessa yhdessä perheessä aksiaalisenä myopatiina.	Alaraajoista alkava distaalinen heikkous, usein kardiomyopatia, myöhemmin voi tulla hengityselinheikkous.
Distaalinen ABD-filaminopatia	<i>FLNC</i> /filamin-C	Muutamissa eurooppalaisissa perheissä.	Alkaa puristusvoiman heikentymisenä nuorella aikuisiällä.
<b>Dominantit aikaisin alkavat taudit</b>			
Laing distaalinen myopatia	<i>MYH7</i> /myosin-7	Myös suomalaisissa perheissä.	Jalkaterän nostoheikkous varhain lapsuudessa; niskan fleksorit, sormien ekstensorit ja "hanging big toe".
KLHL9 distaalinen myopatia	<i>KLHL9</i> /kelch-like protein 9	Kuvattu vain saksalaisessa perheessä.	Jalkaterän nostoheikkous varhain lapsuudessa.

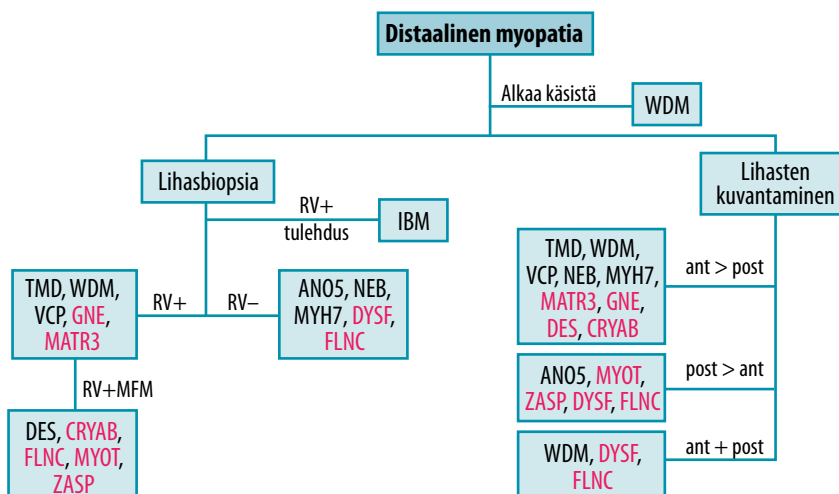
ABD-filaminopatia = actin binding domain filaminopathy; ZASP = Z-disc alternatively spliced PDZ-domain containing protein (toinen nimitys proteiinielle LIM domain-binding protein 3); VCP = valocin containing protein (toinen nimitys proteiinielle TER ATPase)

aiheuttamien korkea-amplitudisten motoristen yksiköiden puuttuminen voi olla tärkeä erotteliva löydös.

Lihasten magneettikuvaus (MK) on hyvä diagnostinen menetelmä, joka yleensä erottaa neurogeenisen myopaattisesta taudista ja auttaa vaurioituneiden lihasten jakauman arvioissa, mikä erityisesti pohjelihasosalta ei ole kliinisesti helppoa. Esimerkiksi tilanteissa, jossa nähdään yhden pohjelihasosien korvautuminen rasva- ja sidekudoksella lihasdystrofian merkinä, potilas voi edelleen pystyä nousemaan

varpailleen, jos kaksi muuta pohjelihasosaa ovat säästyneet.

Lihاسبiopsia kohdennetaan mieluiten kohdallisesti vaurioituneeseen lihakseen. Kliinisen oirekuvan ja ENMG:n lisäksi biopsiapaikan valinnassa auttaa lihasten kuvantaminen. Lihaksen patologiset löydökset vaihtelevat, mutta monelle distaaliselle myopatialle on yhteistä reunusrakkulapatologia (rimmed vacuoles) ilman myofibrillaarisissa myopatioissa tavattavaa merkittävää proteiinin kasautumista lihas-soluihin reunusrakkuloiden ulkopuolella.



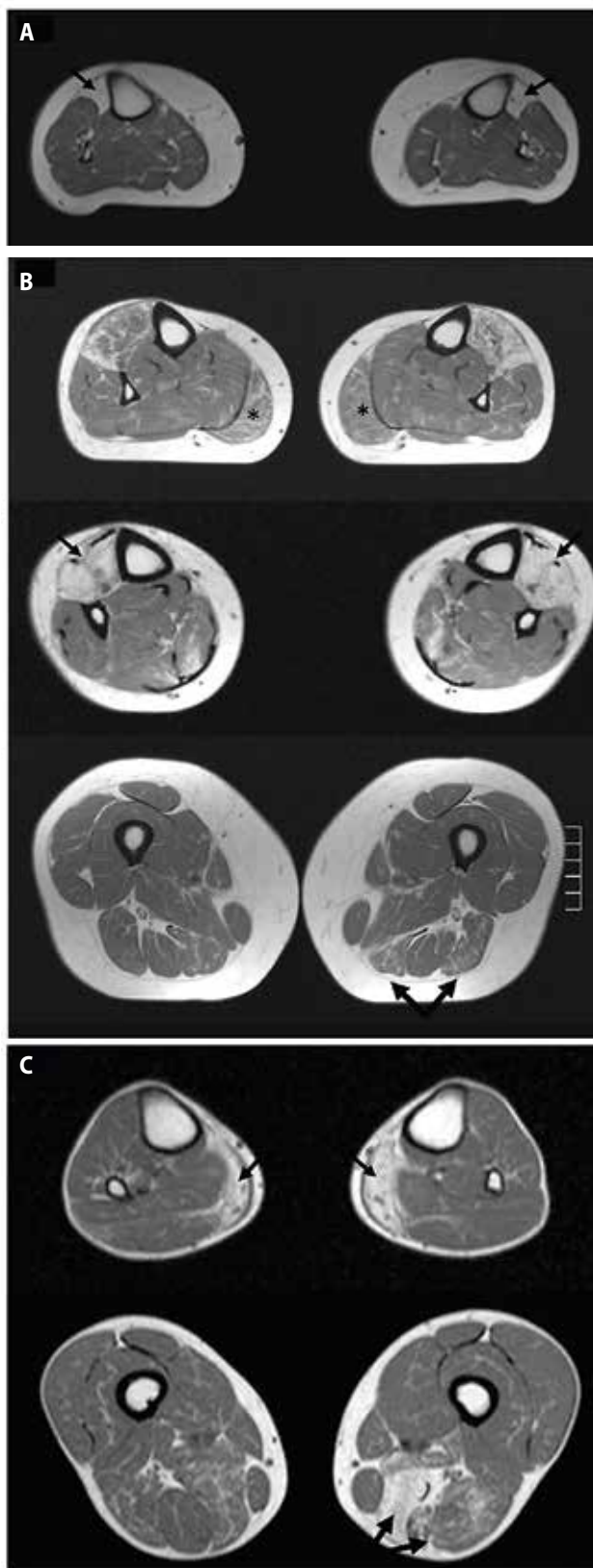
**KUVA 1.** Distaalisen myopatian erotusdiagnostiikka lihasbiopsia- ja lihasten kuvantamislöydöksen perusteella. Mustalla merkityt taudit ja geenit ovat Suomessaakin löydettyjä, punaisella merkityt taudit toistaiseksi Suomessa löytymättömiä. WDM = Welanderin tauti; RV = reunusrakkulapatologia; IBM = inklusiokappalemyosiitti; TMD = tibiaalinen lihasdystrofia; MFM = myofibrillaarinen myopatia.

## Aikuisiällä alkavat dominantit taudit

**Tibiaalinen lihasdystrofia.** TMD:n oireet alkavat 35–40 ikävuoden jälkeen, harvoin yli 60-vuotiaana. Taudin kohdelihaksen, tibialis anteriorin (KUVA 2A) vaurioitumisesta aiheutuu jalkaterän dorsifleksioheikkous, läpsyminen kävellessä ja myöhemmin jalkaterän roikkuminen, kun mukaan tulee varpaiden pitkien ekstensoreiden heikkous. Oireiden epäsymmetrisyys on mahdollista pitkäänkin (6). Osalle ilmaantuu vanhemmiten lihasheikkoutta alaraajojen tyvilihaksiin, joka kuvantamistulosten perusteella painottuu gluteus minimus- ja hamstring-lihaksiin (7). Kävelykyky kuitenkin säilyy, eikä tauti vaurioita yläraajoja, hengityslihaksia tai sydämen toimintaa. Lateraalimalleolien edessä pullistumana tuntuvan extensor digitorum brevis -lihaksen säästyminen auttaa erottamaan TMD-taudin ja monet muut distaaliset myopatiat polyneuropatioista. TMD-taudissa kreatiini-kinaasipitoisuus on hiukan suurentunut. Lihasbiopsiassa, erityisesti jos se on otettu tibialis anteriorista, nähdään taudille tunnusomaisia reunusrakkuloita. Taudinkuva on siis melko lievä ja johtuu sarkomeerin jättimäistä proteiinia, titiiniä, koodaavan geenin

(TTN) heterotsygoottisesta FINmaj-valtamutaatiosta Suomessa. Taudin esiintyvyys suomalaisessa väestössä on 2/10 000. Titiini-geenin homotsygoottinen FINmaj-mutaatio aiheuttaa lapsena tai nuorena alkavan vaikean hartia-lantiodystrofian (LGMD2J) (8). Viime aikoina on todettu uusia titiinin mutaatioita, jotka voivat homotsygotian tai yhdistelmäheterotsygotian kautta aiheuttaa epätyypillisiä oirekuvia (9).

**Welanderin taudin (WDM)** ensimmäinen oire, etusormen ekstensioheikkous, alkaa 40–60 ikävuosien aikana (KUVA 3). Heikkous etenee muiden sormien ojennusheikkoudesta ranteen fleksioheikkouteen leviten kaikkiin käsien pikkulihaksiin ja jalkaterän ja varpaiden ekstensoreihin (10). Ensioireet voivat alkaa myös alaraajojen distaalisena heikkoutena. Tässäkin taudissa liikuntakyky säilyy. Kreatiini-kinaasipitoisuus on normaali tai hiukan suurentunut. Lihasten MK:ssa nähdään tyypillisesti voimakas säären etuosan lihasvaurio mutta myös pohjelihasvauriota, vaikka kyky nousta varpaille voi säilyä (KUVA 2B). Lihasbiopsiassa on samankaltaiset reunusrakkulalöydökset kuin TMD-taudissa. Tautia on tavattu sadoista potilaista Ruotsissa ja Suomessa. Ruotsissa esiintyvyydeksi on arvioitu 1/10 000. Taudin



aiheuttajageeni, *TIA1*, löytyi hiljattain (4). Jo aiemmin kaikilla sairastuneilla potilailla oli todettu yhteinen haplotyyppi ja tähän mennessä kaikilta potilailta on löydetty sama aminohapon muutokseen johtava pistemutaatio, mikä viittaa perustajavaikutukseen. Muutamalla potilaalla on todettu homotsygoottinen tauti, jossa oireet alkavat nuorempaan ja etenevät rajummin ja johtavat liikuntakyvyn menetykseen noin 50-vuotiaana (11). Yläraajojen distaalinen heikkous on epätavallinen alkuaire aikuisena alkavissa lihasdystrofoissa, mutta muun muassa *VCP*- ja *MATR3*-geenien aiheuttamissa distaalisissa tautimuodoissa sitä on myös todettu.

**VCP distaalinen myopatia.** Solulimakelmuston siirtymässä ja proteiinien degradaatiossa tarvittavaa ATPaasia (Transitional endoplasmic reticulum ATPase) koodaavan *VCP*-geenin dominantit mutaatiot aiheuttavat oireyhtymää, jossa esiintyy lihastaudin lisäksi vaihtelevalla penetranssilla frontotemporaalista dementiaa ja Pagetin taudin luumuutoksia (Inclusion body myopathy with early-onset Paget disease and frontotemporal dementia,

**KUVA 2.** Alaraajalihashen magneettikuva erilaisissa distaalisissa lihasteissa. Tibiaalista lihasdystrofiaa sairastavalla naisella tibialis anterior -lihakset ovat korvautuneet täysin rasvalla (nuolet) (A). Weleranderin tautia sairastavalla naisella on säärien etupuolen lihaksissa vahvaa rasvadegeneratiivista muutosta, joka voimistuu lihasten distaalisiosissa (ohuet nuolet). Gastrocnemius medialis (\*) ja reiden takaosan lihaksissa (paksut nuolet) muutos on vähäisempää (B). Anoktami-nopatiapotilaalla vaurioituneita lihaksia ovat gastrocnemius medialis (ohuet nuolet) ja reisien alueella epäsymmetrisesti adductor magnus, semimembranosus ja vähemmän muut hamstring-lihakset (paksut nuolet) (C).



**KUVA 3.** Welanderin distaalinen myopatia. Welanderin tautia sairastavalla naispotilaalla on taudille tyypillinen vaikeus sormien ekstensiossa, joka korostuu etusormen alueella. Potilaalla on myös niin sanotut riippunilkat, jalkaterien dorsifleksio puuttuu, mutta varpaiden ekstensio onnistuu.

IBMPFD). Suurimmalla osalla esiintyy ensisijaisesti lihasoireita, ja ne alkavat 40 ikävuoden paikkeilla ja aiheuttavat vaikean, proksimaalisia tai skapuloperoneaalisia lihaksia vaurioittavan taudin, mutta VCP-geeniviat voivat aiheuttaa myös distaalista myopatiaa. Noin 30 %:lla esiintyy frontotemporaalidementiaa, joka alkaa keskimäärin hieman yli 50-vuotiaana. Puolella potilaista on eriasteisia luumuutoksia (12). Kreatiiniakinasipitoisuus on suurentunut kohdallisesti. Suomalaisessa perheessä kuudella sisarusella oli puhdas distaalinen oireisto: säären anteriorisen osan lihasheikkous ja -atrofia, joka aiheutti jalkaterän roikkumista noin 50 vuoden iässä (13). Yhdellä veljeksistä oli jo varhain käsien pikkulihasten atrofia. Lihاسبiopsiassa nähdään tässäkin taudissa reunusrakkulapatologiaa. Alkuun perheellä epäiltiin TMD- tai WDM-tautia, mutta nämä pystyttiin sulkemaan pois DNA-analytiikalla. Sisarusarjan äiti ja myöhemmin vanhin potilaista menehtyivät nopeasti etenevään dementiaan, jolloin VCP-tauti nousi mahdolliseksi kandidaattitaudiksi ja perheestä löytyikin VCP-geenin raportoitu mutaatio c.410C>T p.P137L.

**Desmiini-geenin (DES)** mutaatiot aiheuttavat monimuotoisia lihastauteja, joihin liittyy kardiomyopatiaa ja myöhemmin hengityslihaskuonetta. Desminopatiat, joiden tunnusmerkkinä ovat lihasbiopsian desmiinivastaineella värjäytyvät proteiinikertymät ja elektronimikroskopiassa nähtävä rakeinen kertymä, kuuluvat myofibrillaarisiin myopatioihin. Yhtenä ilmentymänä on dominantisti periytyvä distaalinen desminopatia, jossa ensioireet alkavat nuorena tai aikuisiällä säären etuosan

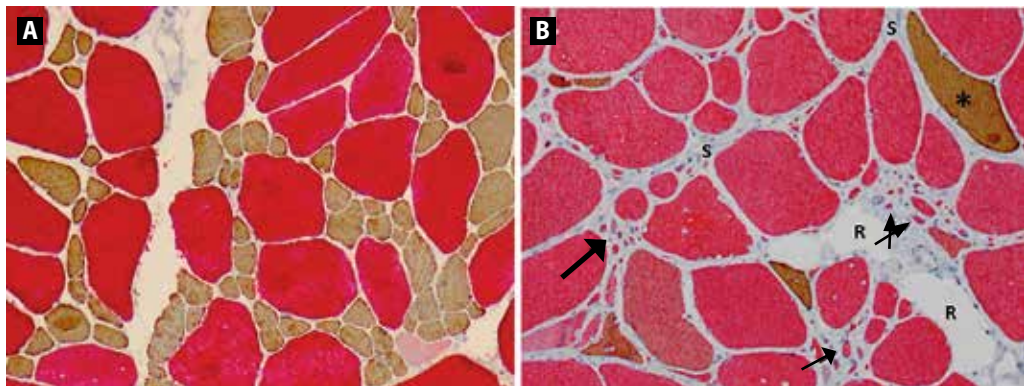
lihaksista ja etenevät muihin säären lihaksiin ja myös tyvilihaksiin. Suomessa on tunnistettu yksi perhe, jossa esiintyi *DES*-geenin tunnettu mutaatio, c.38C>T p.S13F, mutta se aiheutti tässä perheessä proksimaalista lihasheikkoutta ja erikoista selkälihasten atrofiotumista ja hypertrofiotumista (14).

**Muita aikuisiällä alkavia** dominantteja distaalisia myopatioita ei ole toistaiseksi tavattu Suomessa (**TAULUKKO 1**). *MYOT*-geenin, kuten myös *LDB3*-geenin, *FLNC*-geenin ja *CRYAB*-geenin mutaatioiden aiheuttamat taudit kuuluvat myofibrillaarisiin myopatioihin, joissa lihasbiopsiassa nähdään rakkulamuodostusta, myofibrillirakenteen häiriötä ja proteiinien kertymistä (15). *MATR3*-geenin aiheuttamassa distaalisessa myopatiassa heikkous painottuu ala- ja yläraajojen kärkiosiin, mutta tunnusomaiset oireet, dysfonia ja nielemisvaikeus, eivät kaikilla potilailla esiinny ainakaan taudin alkuvaiheessa (16,17).

## Varhain lapsuudessa alkava dominantti tauti

Hitaan myosiinin geenin, *MYH7*, mutaatiot aiheuttavat distaalista myopatiaa (MPD1, Laing distal myopathy), jossa oireet alkavat ensimmäisten ikävuosien aikana. Jalkaterän dorsifleksioheikkous on ensioire, mutta myös sormien ekstensori- ja niskan fleksioheikkoutta esiintyy, ja vaikeimmassa muodossa on yleistynyttä lihasheikkoutta ja skolioosia. Tyypillisesti isovarvas roikkuu, mutta peukalon lihakset säästävät. Liikuntakyky yleensä säilyy, ja tauti etenee hitaasti, mutta vaikeampiakin taudinkuvia on





**KUVA 4.** Lihاسبiopsian löydökset MYH7-geenivirheen aiheuttamassa Laing distaalisessa myopatiassa. Taudin alkuvaiheen muutokset (A). Lähes kaikki hitaat lihassytt (tyypin I ruskeat lihassytt) ovat pienikokoisia, mutta nopeat (tyypin IIa punaiset lihassytt) ovat normaalikokoisia. Pidemmälle ehtineessä taudissa (B) nähdään yleisiä lihasdystrofialle tyypillisiä muutoksia;

rasvoittumista (R), sidekudoksen (S) lisääntymistä ja selvempää lihassyiden atrofiaa (nuolet). Tässä leikkeessä on vain yksi normaalikokoinen hidas tyypin I lihassytt (\*). Muut hitaat lihassytt ovat pienikokoisia, eivätkä selvästi ruskeita, vaan värjättyvät vaihtelevasti punaisen ja ruskean sekoituksella. Suurennos 1:20.

raportoitu (18). Hidasta myosiinia on tyypin I lihassoluissa ja sydänlihassolussa. Kardiomyopatiaa ei kuitenkaan tavata distaaliomyopatiassa, koska sitä aiheuttavat mutaatiot sijaitsevat eri osissa proteiinia (19). Lihاسبiopsiassa tavalisinta on syytyyppien koon epäsuhta; hitaat

tyypin I syyt ovat pienempiä (KUVA 4). Lihasten MK:ssa nähdään tibialis anteriorin vaurio ja taudin edetessä myös pohjelihasten ja reiden etuosan lihasten vaurio. Suomalaisista perheistä on löytynyt kolme erilaista taudin aiheuttavaa mutaatiota, joista kaksi de novo -mutaatiota (20,21,22).



**KUVA 5.** Distaalinen anoktaminopatia. Kyseessä noin kymmenen vuoden ajan anoktaminopatiaa sairastanut miespotilas. Huomaa asymmetrinen vasemman jalan pohjelihasten atrofia. Huolimatta jatkuvasti suurentuneista olevista kreatiinikinaasipitoisuuksista (5 000–10 000) potilaalla ei ole sairaudesta mitään haittaa päivittäisessä elämässä ja hän pystyy edelleen juoksemaan ja urheilemaan. Kliinisenä löydöksenä on varpaille nousun vaikeus vasemmalla jalalla.

## Aikuisiällä alkavat resessiiviset taudit

**Distaalinen anoktaminopatia.** ANOS-geenin mutaatiot aiheuttavat joko hartia-lantiodystrofian (LGMD2L) tai distaalisen myopatian taudinkuvan, mutta oireetonta kreatiinikinaasipitoisuuden suurenemista ("hyper-CK-emia") tai pelkästään lihaskipuoiretta voi pitkään esiintyä (23). Mutaatioita on löytynyt useita myös Suomessa, eikä genotyyppi-fenotyyppikorrelaatiota ole todettu. Distaalisessa tautimuodossa ensioire on usein pohjekipu ja pohje voi olla asymmetrisesti hypertrofoitunut, myöhemmin atrofoitunut (KUVA 5). Kreatiinikinaasipitoisuus on tyypillisesti tuhansia tai kymmeniä tuhansia U/l. Miessukupuoli on yliedustettuna; naisilla tavataan tavallisemmin oireettomia tai vähäoireisia tautimuotoja. Ajan myötä distaalinen tautimuoto laajenee proksimaalisiin lihaksiin LGMD-taudin tapaan. Lihاسبiopsiassa

**TAULUKKO 2.** Resessiiviset distaaliset myopatiat alkamisikänsä mukaan.

Resessiiviset aikuisena alkavat taudit	Geeni/proteiini	Yleisyys	Kliiniset piirteet
Distaalinen anoktaminiopatia	<i>ANO5</i> /anoctamin-5	Yleinen myös Suomessa	Usein asymmetrinen pohkeiden lihaksista alkava heikkous. Hyvin suuri CK-pitoisuus
Miyoshin myopatia (distaalinen dysferlinopatia)	<i>DYSF</i> /dysferlin	Yleinen maailmalla. Ei todettu Suomessa.	Hyvin suuri CK-pitoisuus
GNE distaalinen myopatia	<i>GNE</i> /bifunctional UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase	Ei todettu Suomessa. Yleinen Japanissa.	Ala- ja yläraajojen distaaliosista alkava, nelipäinen reisilihas säästyy
Resessiivinen aikaisin alkava tauti			
Distaalinen nebuliini-myopatia	<i>NEB</i> /nebulin	Todettu suomalaisissa perheissä	Lapsuudessa alkava jalkaterän nostoheikkous ja sormien ojennusheikkous.

nähdään nekroottisia lihassyitä ilman spesifisiä löydöksiä ja joskus tauti on tulkittu immuunivälitteiseksi myosiitiksi. Lihasten kuvantamisessa nähdään vaihtelevasti vaurioituneita lihaksia, mutta yhteistä on gastrocnemius medialiksen vaurio alkuvaiheessa. Taudin edetessä muut pohjelihakset ja tibialis anteriorikin voivat vaurioitua (**KUVA 2C**). Reiden alueella löydökset painottuvat takaosien lihaksiin (24). Tautiin ei ole liitetty sydän- tai hengityslihasten vauriota.

**GNE- ja Miyoshin myopatia** ovat varhaisella aikuisiällä alkavia tauteja, joita toistaiseksi ei ole tavattu suomalaisista potilaista (**TAULUKKO 2**). GNE on Japanissa ja Lähi-idässä yleinen, mutta muualla harvinainen reunusrakkulapatoologiaa aiheuttava etenevä myopatia. Dysferlinopatiat voivat ilmetä distaalisen Miyoshin myopatiaa tai LGMD2B-tautina, mutta oireistot sulautuvat samanlaisiksi taudin edetessä.

## Varhain lapsuudessa alkava resessiivinen tauti

**Nebuliinigeenin (NEB) aiheuttama distaalinen myopatia** alkaa lapsuudessa (25). Jättimäisen *NEB*-geenin trunkaaliset mutaatiot aiheuttavat vaikeaoireisempaa synnynnäistä nemaliini-myopatiaa (NM), johon liittyy yleistynyttä lihasheikkoutta, hypotoniaa, ja hengitys- ja syömisvaikeuksia. Taudista tunnetaan

myös lievempi myöhemmin alkava muoto. NM-potilaiden lihasnäytteissä Gomorin trikromivärjäyksellä tai elektronimikroskopiassa nähdään taudille tunnusomaisia sauvamaisia, niin sanottuja nemaliinikappaleita ja usein hitaiden lihassyiden vallitsevuus. Suomessa tunnistettiin useammassa perheessä distaalinen tautimuoto, joka poikkesi kokonaan aiemmista tunnetuista ilmentymistä. Ensioire on jalkaterän nostoheikkous, mutta pian mukaan tulee sormien ojennusheikkoutta. Myös niskan fleksoreiden heikkous on tyypillistä. Lihashheikkous etenee hitaasti, ja potilaat säilyttävät liikuntakykynsä, vaikka distaalinen heikkous voi aiheuttaa kompurointia ja kaatuilua, ja osalla potilaista tavataan myöhemmin tyvilihasten heikkoutta. Hengitysvaikeudet eivät ole tyypillisiä, mutta vitalikapasiteetin ajoittainen monitorointi on suositeltavaa (26). Distaalista muotoa sairastavien potilaiden lihasnäytteissä nemaliinikappaleet eivät ole ilmeisiä ja jäävät helposti rutiinitutkimuksessa havaitsematta. Niin sanotuilla puoliohuilla muovileikkeillä ja elektronimikroskopiassa näilläkin potilailla niitä voidaan havaita. Kreatiini kinase-aktiivisuus on normaali tai vain lievästi suurentunut. Lihasten kuvantamisessa säärtien anteriorisen alueen lihakset ovat vaurioituneet. Suomalaisissa perheissä on todettu kahta missense-mutaatiota homotsygootisena (25).

## Ydinasiat

- » Distaaliset myopatiat ovat lihasdystrofioiden alaryhmä.
- » Tällä hetkellä tunnetaan noin 20 eri tautimuotoa, mutta kaikkien molekyyliogeneettinen tausta ei ole vielä selvinnyt.
- » Lihashyökkös painottuu yleensä raajojen kärkeisiin.
- » Suomessa tavallisimmat aikuisena alkavat tautimuodot ovat tibiaalinen lihasdystrofia, Welanderin tauti ja *ANOS*-geenivian aiheuttama tauti.
- » Lapsuusiässä alkavat Suomessa tunnistetut tautimuodot ovat *MYH7*- tai nebuliini-geenivian aiheuttamia.

Suomessa on tiedossa myös perheitä, joissa on todettu distaalinen myopatia, mutta myopatia ei ole sopinut mihinkään tunnettuun tautikokonaisuuteen. Yhden näistä perheistä tapaus on julkaistu. Siinä seitsemällä perheenjäsenellä oli 32–45 vuoden iässä alkanut käsien ja jalkojen kärkeiden lihashyökkös ja -atrofia. Ensioireena oli joko käsien kömpelyys tai jalkaterien heikkous, mikä aiheutti kompurointia. ENMG-tutkimus osoitti myopaattisia muutoksia, kreatiini-kinaasipitoisuus oli normaali tai vähän suurentunut. Lihاسبiopsiassa todettiin yleisten dystrofiamuutosten lisäksi reunusrakkuloita ja inklusioita sytoplasmassa. Tauti periytyi dominantisti, mutta sen aiheuttajageeniä ei ole toistaiseksi identifioitu (27,28).

## Pohdinta

Monien lihastautien – kuten myös distaalisten myopatioiden – diagnostiikan ongelmana on se, että yhdelle geenivirheelle tyypillistä kliinistä fenotyyppiä ei ole olemassa. Useampi geenivirhe voi aiheuttaa samanlaisen oireiston, ja tietty geenivirhe voi aiheuttaa distaalisen lihaskohtauksen lisäksi muunlaisia kliinisiä ilmenymiä. Lopullista diagnoosia ei siis voi tehdä pelkän oirekuvan perusteella, vaan diagnoosia pidetään lopullisesti selvitettyinä vasta molekyyliogeneettisen taustan selvittyä.

Jos kliinisen oireiston perusteella herää epäily tietyistä distaalisista myopatiasta, voidaan DNA-tutkimuksella jopa suoraan ilman muita tutkimustoimenpiteitä diagnosoida muun muassa TMD ja WDM. Oireiston lisäksi alkututkimukset, lihaspatologia ja kuvantamislöydökset voivat antaa viitteen todennäköisimmästä geenivirheestä lihastaudin aiheuttajana, ja siinä tapauksessa tämän geenin mutaatiotutkimus on järkevin jatkotutkimus. Jos selvää ehdokasgeeniä ei heti tarjoudu, on käytännöllisintä ja taloudellisesti lähtöä laajempaan geenihakuun uuden sukupolven geenisekvensointimenetelmillä, eli kohdennetulla geenipaneelitutkimuksella. Lihastautien tutkimuskeskuksessa TAYS:ssa tehtävään MYOcap-tutkimukseen sisältyy tällä hetkellä 236 tunnettua lihastautigeeniä (29).

Distaalisen lihashyökköuden käytännön erotusdiagnoosissa eniten ongelmia aiheuttaa myopatian erottaminen neurogeenisestä lihasvauriosta samankaltaisen oireiston vuoksi. Lisäksi iäkkäämmillä potilailla esiintyy usein samanaikaisesti esimerkiksi juurivaurion tai polyneuropatian aiheuttama löydös ENMG:ssä, lihasbiopsiassa ja mahdollisesti myös lihasten MK:ssa. Myös perinnöllisten hitaasti etenevien motoneuronitautien, kuten LOSMoN-taudin (late-onset spinal motor neuronopathy), erottaminen distaalisesta lihastaudista voi joskus olla vaikeaa, koska lihasbiopsiassa saattaa olla selvät sekundaariset myopaattiset löydökset, kreatiini-kinaasipitoisuus voi olla yli 1 000 U/l ja pohjelihakset voivat olla dystrofiseen tapaan täysin rasvoittuneet (30). Yleensä faskikulaatiot, puuttuvat jänneheijasteet ja lihasbiopsiassa nähtävät syytyppipirvastyvät auttavat kuitenkin tunnistamaan primaaristi neurogeenisen tautimekanismin. Myös muut kuin varsinaiset distaaliset myopatiat (**TAULUKKO 3**) voivat vaihtelevasti aiheuttaa distaalista lihashyökköä ja -atrofiaa.

Distaaliset myopatiat ovat harvinaisempia kuin proksimaaliset lihastaudit, vaikka molemmissa tautiryhmissä lihashyökkös voi levitä ajan myötä laajemmalle sekä tyvi- että kärkeiden lihasryhmiin. Monissa distaalimyopatioissa oireet kuitenkin pysyvät pahimpina kärkeissä taudin edetessäkin, mutta ei ole sel-



**TAULUKKO 3.** Erotusdiagnostiikassa huomioitavia tauteja.

Muita myopatioita, joissa distaalinen lihasheikkous mahdollinen	Kliiniset piirteet
Fasioskapulaarinen lihasdystrofia, FSHD	Tyypillisesti kasvojen (suupielen) ja hartioiden usein asymmetrinen heikkous, mutta voi alkaa myös distaalisena heikkoutena.
Myotoninen dystrofia tyyppi 1	Myopaattiset kasvot, ptoosi. Ylä- ja alaraajojen distaalinen heikkous. Myotonia ENMG:ssä ja kliinisesti.
Inklusiokappalemyosiitti, IBM	Sormien pitkien fleksoreiden heikkous (esimerkiksi vaikeus saada kynsiä pois näkyvistä nyrkistäessä), nelipäisen reisilihaksen heikkous ja atrofia, nielemisvaikeus.
Myastenia	Hyvin harvoin distaalisena myopatiaa, geneettinen kongenitaalinen myastenia mahdollinen myös distaalisena myopatiaa.
Skapuloperoneaaliset myopatiat	Heikkous hartiasseudussa ja peroneaalilihaksissa, useita geenitaustoja.
Neurogeeninen lihasheikkous	
Distaalinen spinaalinen lihasatrofia	Heikkouden ja ENMG-löydösten selvä painottuminen distaaliin lihaksiin, sensorikka normaali.
Polyneuropatia (CMT), CIDP	Sensoriikan alenema kliinisesti ja ENMG:ssä, CIDP:ssä lisäksi johtumishäiriöt neurografiassa
Motoneuronitauti (ALS, LOSMoN tauti)	Poikkeavat jänneheijasteet, faskikulaatiot, ALS-taudissa ylemmän motoneuronin vaurion merkit, neurogeeninen ENMG- ja lihasbiopsialöydös

ALS = amyotrofinen lateraaliskleroosi; CIDP = krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia; CMT, Charcot-Marie-Toothin perinnöllinen sensomotorinen neuropatia, LOSMoN = myöhään alkava spinaalinen motoneuronisairaus

vää, miksi näissä geenivirheissä juuri distaaliset lihakset vaurioituvat. Proksimaalisissa lihasdystrofoissa geenivirheet johtavat usein sarkolemman, eli lihassolukalvon proteiinien vioittumiseen, kun taas distaalisissa myopatioissa on useammin kyse lihaksen supistuvan yksikön eli sarkomeerin proteiinivioista (19). Selektiivistä lihasten vaurioitumista eri dystrofioiden geenivioissa voisi selittää erilainen geenien ja lihasgeeni-isoformien ilmentyminen anatomisesti erilaisissa lihaksissa (31).

Distaaliin myopatioihin ei ole olemassa taudin kulkuun vaikuttavaa tai parantavaa hoitoa, mutta onneksi näihin lihastauteihin ei yleensä liity henkeä uhkaavia komplikaatioita, kuten kardiomyopatiaa, hengityslihasheikkoutta tai dysfagiaa. *MYH7*-geeniviat ovat tunnettuja kardiomyopatian aiheuttajia, mutta *MYH7*-geenivian aiheuttamassa distaalimyopatiassa ei tyypillisesti tavata kardiomyopatiaa. Monissa tapauksissa sairauden eteneminen on hidasta, eikä tautiin liity kipuja tai tuntohäiriöitä. Potilaat, joilla on huomattava riippunilkka tai sormiheikkous, hyötyvät kävelyä helpottavista apuvälineistä, ortooseista tai hienomotoriikkaa

auttavista pienapuvälineistä. Taudin syyn tunteminen auttaa myös välttämään turhia rangan alueen leikkauksia tai immunosuppressiivisia hoitoja, joihin joidenkin potilaiden kohdalla on päädytty diagnoosin ollessa epävarma.

## Lopuksi

Vaikka valtaosa lihastaukeista on geeniperäisiä, eikä niihin ole toistaiseksi parantavaa tai taudinkulkuun vaikuttavaa hoitoa, on tarkkaan diagnoosiin syytä pyrkiä. Lopullisen diagnoosin varmentuminen on usein helpotus potilaalle ja oleellista oikean hoidon, kuntoutuksen ja seurannan suunnittelussa ja ennusteen ja perinnöllisyysneuvonnan antamisessa. Uuden sukupolven geenisekvensointitekniikka tuo laajenevia mahdollisuuksia oikeaan etiologiseen diagnoosiin pääsemisessä. Siitä huolimatta potilaiden kliinisen oireiston tunteminen, lihas-kuvantaminen ja lihasbiopsia pysyvät tärkeänä osana potilaan kokonaisarviossa ja mahdollisten löytyneiden geenivarianttien kliinisen merkityksen arvioinnissa. ■

## KIRJALLISUUTTA

- Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, ym. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009;132 (Pt 11):3175–86.
- Van den Bergh PY, Martin JJ, Lecouvet F, ym. Laing early-onset distal myopathy in a Belgian family. *Acta Neurol Belg* 2014; 114:253–6.
- Udd B, Partanen J, Halonen P, ym. Tibial muscular dystrophy. Late adult-onset distal myopathy in 66 Finnish patients. *Arch Neurol* 1993;50:604–8.
- Hackman P, Sarparanta J, Lehtinen S, ym. Welander distal myopathy is caused by a mutation in the RNA-binding protein TIA1. *Ann Neurol* 2013;73:500–9.
- Jokela M, Udd B. Lihastautiepäily – kuinka tutkin ja diagnosoin? *Suom Lääkäril* 2014; 69:2969–76.
- Udd B, Kääriäinen H, Somer H. Muscular dystrophy with separate clinical phenotypes in a large family. *Muscle Nerve* 1991;14:1050–8.
- Udd B, Lamminen A, Somer H. Imaging methods reveal unexpected patchy lesions in late onset distal myopathy. *Neuromuscul Disord* 1991;1:279–85.
- Udd B, Vihola A, Sarparanta J, ym. Titinopathies and extension of the M-line mutation phenotype beyond distal myopathy and LGMD2J. *Neurology* 2005;64:636–42.
- Evilä A, Vihola A, Sarparanta J, ym. Atypical phenotypes in titinopathies explained by second titin mutations. *Ann Neurol* 2014;75:230–40.
- Borg K, Ahlberg G, Anvret M, Edström L. Welander distal myopathy – an overview. *Neuromuscul Disord* 1998;8:115–8.
- von Tell D, Bruder CE, Anderson LV, ym. Refined mapping of the Welander distal myopathy region on chromosome 2p13 positions the new candidate region telomeric of the DYSF locus. *Neurogenetics* 2003;4:173–7.
- Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, ym. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004;36:377–81.
- Palmio J, Sandell S, Suominen T, ym. Distinct distal myopathy phenotype caused by VCP gene mutation in a Finnish family. *Neuromuscul Disord* 2011;21:551–5.
- Palmio J, Penttilä S, Huovinen S, ym. An unusual phenotype of late-onset desminopathy. *Neuromuscul Disord* 2013;23: 922–3.
- Clayes KG, Fardeau M. Myofibrillar myopathies. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1337–42.
- Müller TJ, Kraya T, Stoltenberg-Diding G, ym. Phenotype of matrin-3-related distal myopathy in 16 German patients. *Ann Neurol* 2014;76:669–80.
- Palmio J, Evilä A, Bashir A, ym. Re-evaluation of the phenotype caused by the common MATR3 p.Ser85Cys mutation in a new family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:448–50.
- Muelas N, Hackman P, Luque H, ym. MYH7 gene tail mutation causing myopathic profiles beyond Laing distal myopathy. *Neurology* 2010;75:732–41.
- Udd B. Distal myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:434.
- Lamont PJ, Wallefeld W, Hilton-Jones D, ym. Novel mutations widen the phenotypic spectrum of slow skeletal/β-cardiac myosin (MYH7) distal myopathy. *Hum Mutat* 2014;35:868–79.
- Dubourg O, Maisonneuve T, Behin A, ym. A novel MYH7 mutation occurring independently in French and Norwegian Laing distal myopathy families and de novo in one Finnish patient. *J Neurol* 2011;258: 1157–63.
- Lamont PJ, Udd B, Mastaglia FL, ym. Laing early onset distal myopathy: slow myosin defect with variable abnormalities on muscle biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:208–15.
- Bolduc V, Marlow G, Boycott KM, ym. Recessive mutations in the putative calcium-activated chloride channel Anoctamin 5 cause proximal LGMD2L and distal MMD3 muscular dystrophies. *Am J Hum Genet* 2010;86:213–21.
- Penttilä S, Palmio J, Suominen T, ym. Eight new mutations and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by ANO5. *Neurology* 2012; 78:897–903.
- Wallgren-Pettersson C, Lehtokari VL, Kalimo H, ym. Distal myopathy caused by homozygous missense mutations in the nebulin gene. *Brain* 2007;130 (Pt 6): 1465–76.
- Wallgren-Pettersson C, Bushby K, Mellies U, ym. 117th ENMC workshop: ventilatory support in congenital neuromuscular disorders – congenital myopathies, congenital muscular dystrophies, congenital myotonic dystrophy and SMA (II) 4–6 April 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:56–69.
- Mahjneh I, Haravuori H, Paetau A, ym. A distinct phenotype of distal myopathy in a large Finnish family. *Neurology* 2003; 61:87–92.
- Haravuori H, Siitonen HA, Mahjneh I, ym. Linkage to two separate loci in a family with a novel distal myopathy phenotype (MPD3). *Neuromuscul Disord* 2004;14: 183–7.
- DNA-tutkimukset [verkkotietokanta]. Tampereen yliopistollinen sairaala [päivitetty 25.4.2016]. [http://www.pshp.fi/fi-FI/Ohjeet/Laheteohjeet\\_ja\\_konsultaatiot/Lihastautien\\_erityisdiagnoositiikka\\_DNA-tu\(45569](http://www.pshp.fi/fi-FI/Ohjeet/Laheteohjeet_ja_konsultaatiot/Lihastautien_erityisdiagnoositiikka_DNA-tu(45569)
- Jokela M, Penttilä S, Huovinen S, ym. Late-onset lower motor neuronopathy: a new autosomal dominant disorder. *Neurology* 2011;77:334–40.
- Huovinen S, Penttilä S, Somervuo P, ym. Differential isoform expression and selective muscle involvement in muscular dystrophies. *Am J Pathol* 2015;185:2833–42.

**JOHANNA PALMIO, LT, dosentti, apulaisylilääkäri**

**TIINA SUOMINEN, FT, molekyyliгенеetikko**

**SINI PENTTILÄ, FM, molekyyliгенеetikko**

**BJARNE UDD, LKT, professori**

Lihastautien tutkimuskeskus, neurologian klinikka  
TAYS ja Tampereen yliopisto

**MANU JOKELA, LT, neurologian erikoislääkäri**

Neurologian klinikka, TYKS ja  
Lihastautien tutkimuskeskus, neurologian klinikka  
TAYS ja Tampereen yliopisto

**SATU SANDELL, LT, neurologian ja kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri**

Neurologian klinikka, Seinäjoen keskussairaala

## SIDONNAISUDET

**Johanna Palmio:** Apuraha (Maire Taposen säätiö), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Genzyme), luontopalkkio (Orion pharma, Genzyme)

**Manu Jokela:** Ei sidonnaisuuksia

**Satu Sandell:** Ei sidonnaisuuksia

**Tiina Suominen:** Ei sidonnaisuuksia

**Sini Penttilä:** Ei sidonnaisuuksia

**Bjarne Udd:** Apuraha (Suomen Akatemian)

## SUMMARY

### Distal myopathies in Finnish patients

Distal myopathies are a group of rare muscular dystrophies comprising more than 20 different genetic entities. The first distal myopathy in Finland, tibial muscular dystrophy, was identified more than 20 years ago. Muscle weakness predominantly affects the feet and hands, although variable weakness can be detected clinically and on muscle MRI in the proximal muscles in the later stages of the disease. Advanced molecular genetic techniques have enabled identification of several distinct distal myopathies in Finland. The clinical findings of different distal myopathies overlap, but there are also distinguishable differences that might help final genetic diagnostics.